FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 264

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

André CUMIN

Né le 6 Novembre 1920, à Plouha (Côtes-du-Nord).

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 1948.

A PROPOS DES ACCIDENTS DE LA VITAMINOTHÉRAPIE D MASSIVE

ESSAI CLINIQUE ET PATHOGENIQUE

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

André CUMIN

Né le 6 Novembre 1920, à Plouha (Côtes-du-Nord).

Présentée et soutenue publiquement le 28 *avril* 1948.

A PROPOS DES ACCIDENTS DE LA VITAMINOTHÉRAPIE D MASSIVE

ESSAI CLINIQUE ET PATHOGENIQUE

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. VELTER.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ

	MM.
Pathologie chirurgicale	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique	
Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES. HAGUENAU. MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef .. Dr A. HAHN.

Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

En témoignage de mon profond amour.

A MA PETITE FRANÇOISE

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde affection.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

A MES MAITRES

Monsieur le Professeur CHABROL.

Monsieur le Professeur CATHALA.

Monsieur le Professeur GOUGEROT.

Monsieur le Professeur LEMIERRE.

Monsieur le Professeur LEVY-SOLAL.

Monsieur le Professeur GUILLAIN.

Monsieur le Docteur J. DEBRAY.

Monsieur le Docteur PICHON.

Monsieur le Docteur LAQUERRIERE.

INTRODUCTION

Toute nouvelle thérapeutique s'expose à ses débuts de connaître des mécomptes : en effet, les indications et la posologie risquent de n'être pas au point et ce n'est qu'à la suite d'expériences cliniques renouvelées qu'elles peuvent être précisées. Mais à côté de ces tâtonnements obligatoires, il intervient souvent un facteur d'ordre moins rigoureux, moins scientifique, mais bien humain; c'est un engouement excessif pour un traitement nouveau sur lequel on fonde des espoirs parfois exagérés et que l'on considère trop vite comme une panacée universelle. D'où, dans toute nouvelle méthode thérapeutique, d'abord un enthousiasme excessif, ensuite, un retrait non moins excessif devant des échecs ou des incidents qui, en réalité, ne sont imputables qu'à un mauvais maniement d'une arme nouvelle, encore mal connue.

La vitaminothérapie D n'a pas échappé à ces diverses phases, aussi nuisibles l'une que l'autre pour une thérapeutique extrêmement intéressante, on pourrait même dire indispensable dans toute une série de troubles, dans lesquels une perturbation du métabolisme calcique est impliquée. Nous risquons actuellement, devant une série d'observations d'intoxications plus ou moins graves, parfois mortelles, survenues à la suite d'une vitaminothérapie D massive et prolongée, souvent d'ailleurs décidée et appliquée par le malade lui-même en dehors de tout contrôle médical de mal juger

cette méthode. Il nous a donc paru intéressant et surtout opportun, de reprendre, en une étude d'ensemble, ces accidents toxiques par hypervitaminose D et de leur donner leur juste place. Leur multiplicité risquerait en effet de jeter le discrédit sur un traitement utile, efficace chaque fois qu'il est appliqué à bon escient.

Des récentes observations publiées, deux impressions semblent se dégager, que nous chercherons à prouver par des faits :

— d'abord, l'emploi de doses trop fortes de vitamine D^2, soit que les doses aient été vraiment trop élevées, soit qu'elles aient été données dans des délais trop rapprochés, soit enfin — et surtout, semble-t-il — que le traitement ait été trop prolongé;

— ensuite, l'existence de contre-indications à la vitaminothérapie D, au moins sous sa forme massive et, la notion, ici comme dans tout traitement, de l'influence de l'utilisation et de l'élimination des doses reçues; une distinction paraît devoir être faite en effet entre les malades ambulants et les alités, les fragilisés, en particulier, nous le verrons, les primo-infectés, pleurétiques, porteurs d'érythèmes noueux.

On se retrouve donc devant le problème classique de toute thérapeutique, posologie et indications ne paraissant pas encore bien au point dans le domaine particulier de la vitaminothérapie D. La toxicité des préparations médicamenteuses elles-mêmes ne semble pas en cause. Il ne s'agit donc plus que de proportionner les doses à l'élimination, celle-ci n'étant pas unique, mais variable d'un sujet à l'autre, d'une maladie à l'autre.

Ces observations d'accidents thérapeutiques, loin de jeter le discrédit sur la vitamine D utilisée, en soulignent au contraire l'efficacité extrême; ce n'est qu'avec un produit sans action que l'on ne risque pas

d'accidents si la dose optima est dépassée. Mais elles risqueraient de détourner, par prudence, de ce traitement, le praticien ayant eu connaissance des troubles possibles, éviterait de recourir à une thérapeutique qui peut sembler dangereuse dans des mains inexpérimentées, ou en dehors du contrôle médical.

Pour faire le tour aussi complet que possible de la question, nous nous proposons d'abord de résumer quelques observations particulièrement typiques, qui montrent que l'intoxication peut prendre un aspect pseudo-méningitique, ou celui d'une néphropathie hypertensive; à la lumière de ces observations, nous chercherons à préciser le tableau clinique de l'intoxication, en groupant les signes en syndrome digestif, syndrome rénal, syndrome humoral et syndrome méningé. Nous rapporterons les constatations anatomo-pathologiques qui ont pu être faites dans les cas mortels. Nous verrons quelles sont les théories pathogéniques proposées et comment on peut expliquer cette intolérance d'une part, cette toxicité d'autre part. Enfin, nous exposerons les déducions pratiques qui semblent logiquement découler de ces faits : notions susceptibles de poser le diagnostic différentiel de l'intoxication, connaissance des contre-indications à la vitaminothérapie D^2 intensive, posologie plus modérée, enfin traitement du syndrome toxique et sa prophylaxie.

OBSERVATIONS

I. — *Observation de* BESSON

Un enfant est traité pour érythème noueux par des doses massives de vitamine D2. Bientôt se manifestent des signes toxiques dominés par une intolérance digestive, nausées, vomissements, avec fièvre. Ces troubles cessent dès que le traitement est suspendu.

II. — *Observation de* DEBRÉ

Une petite fille de huit ans présente pour la première fois une cuti-réaction positive avec empâtement du hile droit. Le traitement consiste en repos et en vitamine D2 à la dose de deux ampoules de 15 mmg. par semaine, au total douze ampoules. Apparaît de l'anorexie, attribuée à l'infection tuberculeuse et que l'on traite en renforçant les doses ; la dose totale a été de dix-huit ampoules de 15 mmg. (soit 270 mmg.) en deux mois. Cependant l'anorexie s'accentue, la soif est intense ; la diurèse s'élève à 1.500 gr. On trouve une légère élévation de la tension à 13-8, on pense à une néphropathie toxique : l'urée sanguine est à 0 gr. 65. Le traitement consiste alors en repos absolu, régime déchloruré hydrocarboné, mais l'anorexie persiste, la diurèse, au bout de six semaines, s'abaisse à 1.200 puis 1.000 gr., enfin diurèse, tension, appétit redeviennent normaux. Les examens d'urine n'ont jamais révélé d'albuminurie. Les chlorures ont été de 5 gr. 80 ; la calcémie s'est élevée à 115 mmg. par litre. L'amaigrissement a été de 4 kg. 500. Toute l'évolution a été apyrétique.

III. — *Observation de* DEBRÉ

Un garçon de dix ans présente des vomissements et de la constipation au décours d'une primo-infection tuberculeuse. L'asthénie, la céphalée, le virage de la cuti, une image de primo-infection à gauche, avaient incité à donner la vitamine D2 à dose massive, dix ampoules en un mois, à raison d'une ampoule tous les deux jours. A l'hospitalisation, on constate une anorexie totale, de la constipation, une soif intense, des vomissements importants à chaque prise d'aliments. La tension artérielle est à 13-8, la température très légèrement subfébrile. La calcémie s'élève à 137 mg., la phosphorémie à 31 mg., les phosphatases sanguines à 0,024 (1,32 U. Bodanski). On trouve dans les urines quelques cylindres granuleux, des sels amorphes, surtout des phosphates. L'urée sanguine est à 0,45. La suspension du traitement rétablit la situation.

IV. — *Observation de* DEBRÉ

Un enfant présente de la fièvre correspondant au virage d'une cuti-réaction tuberculinique et à la constitution d'un foyer hilaire typique. Il existe une anorexie totale et des vomissements. Brusquement survient un état comateux avec résolution musculaire totale, respiration rapide et superficielle. A la suite de ce coma rapidement dissipé persiste un état d'obnubilation profonde, dont le malade sort avec une raideur de nuque, une attitude en chien de fusil, de l'incontinence, évoquant un tableau de méningite tuberculeuse. Il y aurait eu des crises de tremblement, une diminution des réflexes et un Babinski à droite. A l'hospitalisation, en effet, on constate une inconscience totale chez cet enfant cachectique, des irrégularités respiratoires. Cependant, le liquide céphalo-rachidien est normal. L'immobilité s'accentue les jours suivants, avec alternance de phases de somnolence et d'agitation ; les réflexes sont temporairement abolis par moment, le Babinski n'existe que par intermittence.

C'est alors que l'on apprend qu'une vitaminothérapie D2 massive avait été mise en œuvre au moment du virage et encore renforcée devant les signes méningitiques. L'accident apoplectique est survenue après la cinquième dose de 15 mg.

On pratique des dosages, cherchant à préciser ce tableau d'hypervitaminose D2 : cylindrurie, azotémie à 0 gr. 45, troubles de l'élimination rénale de l'eau, calcémie à 96 puis 101 mg., phosphorémie 40 mg., phosphatases 2 U. Bodansky, 6, enfin, anémie et leucocytose à 15.800 (polynucléaires 70 %).

Les troubles moteurs disparaissent, l'hémiplégie flasque se transforme en contracture, l'état s'améliore; puis survient brusquement un nouvel épisode de vomissement, troubles visuels, obnubilation et somnolence, coma, crise convulsive, état très grave. Des convulsions de la face se greffent sur le coma. On trouve une hypotonie des membres, des réflexes achilléens exagérés, par contre les réflexes tendineux, radiaux et cubitaux, ont disparu. A ce moment-là, on constate en somme une inconscience totale, avec hémiplégie spasmodique et paralysie faciale droites. La température est à peine subfébrile. Au sortir du coma, l'enfant a des attitudes catatoniques et un état démentiel, avec troubles sphinctériens. Le liquide céphalo-rachidien est hémorragique et hypotendu. A ce moment, la calcémie est à 105 mg., l'urée sanguine à 0 gr. 30, les albumines totales à 7 gr. 2 avec un quotient sérines/globulines de 1,80.

Les séquelles hémiplégiques, l'état démentiel devaient s'améliorer progressivement, la calcémie restant cependant élevée aux derniers examens.

V

Une pleurésie séro-fibrineuse post-primaire est compliquée, à la convalescence, chez un petit garçon de onze ans, par des vomissements incessants, faisant redouter une complication méningitique. Un traitement avait consisté en 15 mg. de vitamine D2 tous les trois jours, acide ascorbique et 2 gr. de chlorure de calcium par

jour. Au bout de dix-sept jours sont apparus les vomissements et l'anorexie. L'enfant est rapidement cachectique, déshydraté, constipé. La soif est intense. Il n'y a aucun signe méningé et tout l'examen est négatif en dehors des signes de pleurésie.

On pense à une hypervitaminose D2 et l'on recherche les divers signes humoraux susceptibles d'éclairer le diagnostic : pas d'albuminurie, mais d'abondants phosphates tricalciques dans le culot de centrifugation urinaire. L'urée sanguine est à 0 gr. 55 pour 1.000, la tension artérielle s'élève et passe de 10,5-8,5 à 12-7,5, puis à 13,5-9,5. On constate des troubles de l'épreuve d'ingestion d'eau, la calcémie s'élève à 0 gr. 115, puis 0 gr. 138 ; le phosphore est à 30 mg, les phosphatases à 2,31 U. Bodansky. L'électro-cardiogramme est demeuré normal. L'évolution se fait vers la guérison.

VI. — *Observation de* HOUET

Une petite fille de huit mois reçoit, pour tuberculose pulmonaire, une ampoule buvable de vitamine D2 tous les deux jours. A partir de la dixième ampoule apparaissent des troubles, anorexie, vomissements, pâleur, perte pondérale rapide, albuminurie et cylindrurie. Cependant, le traitement est poursuivi, l'enfant ayant ingéré au total treize ampoules. Le tableau se modifie alors, avec apathie, hypercalcémie à 153 mg., phosphorémie à 95 mg. pour 1.000, azotémie à 0 gr. 45. La cessation du traitement fait régresser les symptômes.

VII. — *Observation de* HOUET

Un nourrisson de sept mois est traité pour bacillose par des ampoules buvables de 15 mg. de vitamine D2 ; après douze ampoules apparaissent des troubles digestifs, vomissements, chute pondérale, pâleur, avec le syndrome humoral suivant : calcémie à 160 mg., phosphorémie à 107 mg., azotémie à 0 gr. 45.

Ici encore le rétablissement a été rapidement obtenu par la cessation du traitement.

VIII. — *Observation de* BAUER *et* FREYBERG

Il s'agit cette fois d'une femme de vingt-neuf ans, chez qui l'intoxication devait avoir une évolution mortelle. Un premier épisode douloureux avec diarrhée, considéré comme ulcéreux, a été traité par un régime auquel la malade ajouta la vitaminothérapie D2. Trois ans plus tard, surviennent des arthralgies avec tuméfactions articulaires et nodules sous-cutanés au niveau des membres inférieurs, crampes et douleurs des extrémités. Le tableau est complété par une chute pondérale impressionnante, de l'anorexie, de l'insomnie, des cauchemars; la malade est pâle, agitée, dyspnéique; il existe un bruit de galop et des œdèmes, une albuminurie légère, une cylindrurie, une leucocytose importante avec polynucléose; sur les tracés électrocardiographiques, l'espace QT est allongé. Les clichés thoraciques montrent des calcifications pulmonaires avec intensification de la trame. La dyspnée s'intensifie, la toux persiste, la fièvre reste modérée. Une artérite apparaît, avec disparition du pouls tibial à droite; mort.

L'autopsie montre des dépôts calcaires au niveau du myocarde, des reins et des artères, en particulier des coronaires, des vaisseaux cérébraux; ces dépôts sont d'ailleurs généralisés avec, en particulier, un tableau de néphrose artério-sclérotique et une oblitération des vaisseaux pancréatiques par des dépôts calcaires; enfin les dépôts se retrouvent au niveau du squelette, en particulier crâne et côtes.

IX. — *Observation de* FRUCHART

Un homme de vingt ans est traité pour pneumonie de la base droite et, après échec des sulfamides, par le calcium intra-veineux et une ampoule par semaine de vitamine D2, un souffle pleurétique faisant redouter la pleurésie. L'amélioration est rapide, mais peu après la prise de la troisième ampoule, apparaît un tableau d'anorexie, céphalées, nausées. Il n'y a ni glycosurie, ni albuminurie. Puis les troubles s'amendent, sauf l'anorexie qui complique la convalescence. On donne une quatrième ampoule, à la suite de laquelle la situation s'assombrit brusquement, accentuation de la

céphalée, raideur de nuque et Kernig positif. Une ponction lombaire montre un liquide clair hypertendu, avec albuminorachie et deux lymphocytes ; absence de B. K. et Kahn négatif. On écarte le diagnostic de méningite tuberculeuse, mais on pense à une méningo-encéphalite. Une amblyopie évolue en une amaurose totale qui persiste vingt-quatre heures. Toute l'évolution est apyrétique. On pense à une localisation bacillaire corticale avec angiospasme, bien que le champ visuel et le fond d'œil restent normaux.

Le traitement consiste en la suppression de la vitaminothérapie, en gardénal, glace sur la tête, sérum salé : la convalescence s'amorce rapidement et la guérison se fait sans séquelles. Aucun diagnostic précis n'a pu être posé. S'il n'y a pas eu d'albuminurie, on n'a recherché ni l'azotémie, ni l'hypertension.

X. — *Observation de* FRUCHART

Une pleurésie séro-fibrineuse gauche est traitée chez un homme de trente ans par le calcium intra-veineux, la biocholine et une ampoule par semaine de vitamine D2. Tandis que s'amorce la convalescence, on note de l'asthénie, de la pâleur, une anorexie croissante. L'hypothèse d'un essaimage parenchymateux est repoussée devant les clichés normaux. Puis surviennent de la céphalée, des vomissements, de la raideur de nuque, un Kernig positif, tous symptômes disparaissant avec les injections de sérum salé et la cessation du traitement. Au bout de quinze jours, la reprise de la vitaminothérapie ramène les troubles précédents, qu'il faut donc attribuer à une hypervitaminose D. Deux mois après le début de l'intoxication, on trouve une albuminurie légère, une hypertension à 17-9 ; l'état général est très atteint, en particulier l'anorexie demeure. La cessation de la vitaminothérapie marque le début d'une amélioration lente, mais continue.

XI. — *Observation de* FRUCHART

Un enfant de quinze ans, atteint de pleurésie gauche confirmée à l'écran et à la ponction, est traité par la vitamine D2 à raison

de 15 mg. par semaine, le calcium intra-veineux et la biocholine. A la troisième semaine, après une chute de la température, la fièvre remonte à 40°, tandis qu'il existe une dyspnée intense avec point de côté droit et que le tableau clinique et radiologique est celui d'une pleurésie droite abondante ; ces signes se sont constitués à la cinquième semaine de l'évolution ; on attend donc la convalescence. Or, les choses se compliquent de céphalée, vomissements, anorexie, amblyopie, accroissement de la diurèse avec incontinence, amaigrissement et déshydratation, tension artérielle à 14-8, albuminurie légère. La raideur de nuque, la céphalée, font penser à une méningite tuberculeuse. Cependant, le liquide céphalo-rachidien, hypertendu, est clair. Devant l'échec des antispasmodiques, on injecte un litre de sérum salé isotonique, qui fait cesser les vomissements et permet la reprise de l'alimentation. Guérison.

XII. — *Observation de* Fruchart

Un syndrome pleurétique gauche est traité chez un enfant de quatorze ans par des injections alternées de biocholine et de vitamine D2 en solution alcoolique, à raison d'une ampoule par semaine. Après une dose de 75 mg. de vitamine D2, apparaissent un syndrome de céphalée, surtout occipitale, des nausées et vomissements répétés, une anorexie complète. La rechloruration, jointe à la suppression de toute thérapeutique, rétablit rapidement la situation.

XIII. — *Observation de* Langeron, Paget *et* Gaudefroy

Une femme de trente-quatre ans, atteinte d'une pleurésie séro-fibrineuse aiguë, probablement de nature bacillaire, est traitée par le repos au lit, un régime substantiel, avec un litre de lait par jour, du solucamphre, une thoracenthèse de nécessité renouvelée trois fois, enfin deux fois quatre ampoules de vitamine D2, soit 120 mg. Après la quatrième ampoule, les urines sont troubles dès

l'émission et contiennent un dépôt blanchâtre pulvérulent, carbophosphate de calcium dont la quantité éliminée est de 1 gr. 200 par jour. La calciurie est de 630 mg. par jour, la calcémie s'élève à 109 mg., la phosphatasémie à 11 U. Bodansky. Cette élimination calcique élevée a persisté pendant un mois.

ETUDE CLINIQUE

Les accidents observés après vitaminothérapie D^2 intensive peuvent être séparés en :

— *phénomènes d'intolérance,* troubles divers et assez légers, que nous allons envisager et qui demeurent le plus souvent méconnus, car on les attribue à la maladie traitée précisément par la vitamine D^2 : d'où très souvent au cours des observations, intensification du traitement, alors que celui-ci devrait être supprimé. Ainsi précipite-t-on l'apparition des :

— *phénomènes d'intoxication,* aggravation des signes précédents et apparition d'autres troubles graves, dont l'évolution a été mortelle dans une dizaine de cas publiés.

Les phénomènes d'intolérance doivent donc être connus, puisque d'eux va dépendre la réalisation de l'intoxication ou, au contraire, la possibilité de l'éviter. Dans l'ordre de leur apparition, les signes d'intolérance aux fortes doses de vitamine D sont l'anorexie, les nausées, les vomissements, la constipation, auxquels se joignent une sorte de dysphagie, une gêne et de la sécheresse de l'arrière-gorge, une soif intense; la pâleur et l'altération du faciès, l'amaigrissement, la polyurie, enfin les épistaxis, la congestion des conjonctives. Le syndrome humoral n'est généralement pas étudié à cette première phase, mais il est probable que s'amorcent à ce moment les signes urinaires et san-

guins qui trouveront leur pleine réalisation au cours de l'intoxication.

L'apparition des troubles toxiques se fait dans des conditions variables d'un sujet à l'autre : c'est généralement assez rapidement, en deux ou trois semaines, que les premiers signes vont apparaître. Dans certains cas cependant, il s'agit véritablement d'une intoxication chronique, le traitement ayant été prolongé un ou deux ans, marqué d'épisodes toxiques qui ne sont pas attribués à leur cause véritable, le diagnostic étant fait tardivement, à la phase ultime d'une évolution mortelle, comme chez la malade de BAUER et FREYBERG.

Les observations ne concordent pas sur la fièvre : fièvre élevée dans certains cas, stationnaire entre 38° et 39° pendant des semaines, ou nulle. Mais il est souvent difficile d'attribuer l'élévation thermique à la seule intoxication, puisque dans un grand nombre de cas il s'agit de pleurétiques, de primo-infectés.

Et nous en arrivons aux conditions étiologiques : l'âge ne paraît pas intervenir et nos observations concernent aussi bien des enfants, que des nourrissons, des adolescents que des adultes. La tolérance varie beaucoup selon les individus. Il semblerait que la voie musculaire permette une meilleure tolérance, à dose égale, que la voie buccale. Une seule dose de 15 mg. a pu déterminer des accidents; dans d'autres cas, un traitement prolongé est admirablement toléré; dans d'autres cas enfin, les premiers signes toxiques apparaissent après l'ingestion de cinq ou dix doses. L'hypervitaminose a paru signalée avec une relative fréquence chez certains bacillaires ou pleurétiques. Nous reviendrons sur ce point au chapitre de la pathogénie.

Le syndrome d'hypervitaminose D^2 retrouve un certaine nombre de caractères assez constants d'une observation à l'autre. Il s'agit d'une primo-infection, d'une invasion bacillaire, d'un fléchissement passager de l'état

général, d'un état de décalcification; le traitement comporte entre autres une dose massive et répétée de vitamine D^2. Le premier signe apparu est une anorexie complète, qui bientôt se complète pour réaliser le syndrome digestif :

A côté de l'anorexie brutale, globale, complète et tenace, qui domine véritablement le tableau toxique, apparaissent des nausées, des vomissements répétés, en fusée, faisant rejeter absolument tous les aliments ingérés. On trouve, en outre, une constipation opiniâtre et une soif vive, impérieuse, qui fait lever la nuit les malades pour aller boire. Par ailleurs, la polyurie est considérable. Il est à peine utile d'indiquer que cette polyurie et ces vomissements incessants réalisent un état de déshydratation intense.

A côté de ce syndrome digestif, on trouve un syndrome nerveux, dominé par des céphalées intenses, à localisation surtout occipitale; un syndrome méningé plus ou moins fruste, avec raideur de nuque, signe de Kernig positif, liquide céphalo-rachidien hypertendu, à cytologie parfois modifiée, faisant envisager la méningite tuberculeuse. Mais manque naturellement le B. K. dans le liquide céphalo-rachidien. Ce tableau neurologique englobe encore dans les cas extrêmes des convulsions, une hémiplégie flasque, suivie de contractures, enfin des troubles neuro-psychiques graves, avec torpeur, hébétude, coma, parfois même confusion mentale véritable.

Se rattachant au syndrome neurologique, existent des signes oculaires variables, le fond d'œil et le champ visuel demeurant cependant normaux, mais allant de l'amblyopie à l'amaurose complète. On cite des cas de cécité persistant vingt-quatre heures.

Enfin, très important est le syndrome rénal, avec hypertension quasi-constante dans tous les cas où elle a été recherchée, hyperazotémie, albuminurie, cylin-

drurie : en somme, tableau de néphrite hyperazotémique avec acidose.

La leucocytose est élevée, avec polynucléose; la sédimentation globulaire est généralement accélérée. On a signalé des cas d'anémie.

Avant de reprendre en détail les divers symptômes, en particulier les signes humoraux, disons que l'évolution de ce syndrome toxique est loin d'être régulièrement bénigne et que l'on cite dans la littérature dix cas mortels. Même en présence d'une évolution heureuse, on peut se trouver en face de deux formes différentes, forme légère ou forme grave.

Les formes légères concernent les cas dans lesquels le traitement a été précocement interrompu, dès apparition des premiers signes d'intolérance. Dans les formes graves, il s'agit ou bien d'un traitement poursuivi par le malade seul, ou encore d'un renforcement des doses à l'apparition des premières symptômes attribués à l'affection en cause et non au traitement. Dans le premier cas, les troubles fonctionnels sont réversibles dans un délai variant entre quelques jours et six semaines après la cessation du traitement. L'anorexie cède, les vomissements s'arrêtent, l'état général s'amende, le syndrome humoral disparaît. La guérison se fait alors sans séquelles, mais tous les troubles réapparaissent presque instantanément si, au cours de la convalescence, on reprend la vitaminothérapie intensive.

Dans les formes graves, on trouve de la stupeur, du coma, des troubles nerveux, une fièvre élevée, des accidents apoplectiques, suivies d'hémiplégie persistante. Les séquelles semblent définitives, la mort est possible.

Le syndrome rénal et humoral mérite une étude plus détaillée. La polyurie est constante, mais les urines peuvent conserver une composition normale. L'albuminurie peut être absente, faible dans 50 % des cas. Egalement inconstante sera la cylindrurie granuleuse. Lorsqu'elle a été bien suivie, elle s'est révélée inconstante et surtout intermittente. Les urines peuvent être blanchâtres, lourdes, d'un dépôt calcique constitué par des phosphates tricalciques. Mais même en cas d'atteinte manifeste du rein, les urines peuvent n'être pas modifiées. Par contre, l'épreuve fonctionnelle rénale montre constamment des troubles de la concentration, de la dilution, de l'élimination. Chez le malade de CROIZAT et COURTON, à la suite de vingt-six doses orales de 15 mg., à raison de trois doses par semaine, sont apparus de l'anorexie, des vomissements incoercibles, une azotémie à 0 gr. 80, l'urographie montrant un gros défaut d'élimination de l'urosélectan. Chez la petite malade de DEBRÉ, l'anorexie, totale, s'accompagne bientôt de polydypsie et polyurie, la tension artérielle s'élève à 18-12, l'urée est à 0,65.

L'étude de la fonction rénale est donc capitale, car elle ne manque guère de révéler une hypertension artérielle qui peut d'ailleurs être tardive, mais qui est toujours durable; une albuminurie dans la moitié des cas, une cylindrurie granuleuse et surtout une azotémie précoce, brusque, importante et durable.

La « calcinose » se manifeste à la fois par l'hypercalcémie, l'élimination de phosphates calciques dans l'urine et les dépôts calcaires systématisés. Nous étudierons ces derniers au chapitre de l'anatomie pathologique du syndrome. Chez les malades de LANGERON, nous trouvons des calciuries atteignant 630 mg. ou 350 mg., chez des sujets qui, au départ, avaient des chiffres de 150 mg., par exemple. La calcémie a pu être de 98 mg., de 106 mg., chiffres assez modérés, mais aussi de 120 mg. et même de 190 mg. par litre. Mais la

calcémie peut manquer au cours d'un tableau toxique par ailleurs accentué, ou être très tardive : ce que DEBRÉ interprète par le fait que la calcémie peut être intermittente, un dosage normal étant trouvé par hasard entre deux poussées hypercalcémiques.

La phosphorémie est variable, mais le plus souvent augmentée, entre 30 et 45 mg., mais souvent aussi normale.

*
**

Tels sont les principaux éléments qui composent le syndrome toxique d'hypervitaminose D^2. Quelle signification peut-on leur donner ? Et auparavant, à quelles lésions anatomiques correspondent-ils ? C'est ce que nous allons chercher à préciser dans le chapitre qui suit.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Dans les cas mortels autopsiés, on a surtout constaté des lésions rénales, réalisant un aspect de néphrite calcifiante et des lésions vasculaires. Au niveau du squelette, les auteurs américains ont signalé des dépôts calcaires. Des explorations radiologiques, faites en particulier par DEBRÉ, ont permis des constatations analogues. La symptomatologie a pu également traduire ces transports calciques.

Les dépôts calciques existent dans tout le système artériel et, plus particulièrement rénal et dans les différents viscères. Le système artériel est également le siège de thromboses, que l'on constate en particulier au niveau du rein. Des zones de décalcification du squelette ont été constatées à l'écran, elle se sont traduites cliniquement par des douleurs des membres inférieurs avec claudication chez un malade de DEBRÉ. La calcinose a été également constatée intra vitam au niveau du tissu pulmonaire : localisation grave, non réversible et souvent mortelle (DEBRÉ). Dans les tissus mous, par contre, ces dépôts calciques paraissent réversibles.

ETUDE PATHOGENIQUE

Un fait domine la vitaminothérapie D^2 et ses accidents; per os, la vitamine D^2 à hautes doses provoque une élévation du calcium sérique. Selon GOUNELLE, cette élévation ne se produirait pas lorsque la vitamine est administrée en injections intra-musculaires, à dose égale. Il semble, en effet, que les accidents d'hypervitaminose surviennent essentiellement dans les traitements par voie orale.

Si la voie d'administration paraît de quelque influence sur l'apparition des symptômes toxiques, la dose elle-même ne paraît pas devoir être précisée. Pour un malade donné, les accidents apparaissent après une dose de 15 mg.; un autre, par contre, va tolérer un traitement prolongé, des doses massives : fait que l'on retrouve dans toutes les branches de la thérapeutique. Ainsi, il devient impossible de fixer la dose toxique en la calculant d'après l'âge et le poids du malade. De nombreux facteurs doivent intervenir et avant tout la sensibilité individuelle. Cependant, les doses massives sont surtout responsables des accidents observés et DEBRÉ cite les chiffres de 90 à 150 mg. de vitamine D^2 en une brève période de temps, à raison de 15 mg. tous les deux jours, ou chaque semaine.

Parmi les organismes particulièrement susceptibles et si l'on tient compte de la maladie traitée, il semble que le terrain pleurétique favorise particulièrement les accidents toxiques. Dans les accidents signalés, il s'agit

le plus souvent de tuberculeux. Or, la vitaminothérapie D^2 est utilisée dans d'autres affections, rachitisme entre autres. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature mention d'hypervitaminose dans les ostéopathies. On est donc en droit de parler de la susceptibilité, non seulement de certains organismes, mais aussi de certaines affections. Les quatre malades de FRUCHART étaient des pleurétiques jeunes, dont les dépenses caloriques étaient minimes du fait de leur alitement. Or, l'hypervitaminose D n'a jamais été signalée chez des malades ambulatoires.

Quant au mode d'action de la vitamine D, il a donné lieu à diverses hypothèses. L'élimination calcique a été modifiée et, au lieu de se faire sous la forme de phosphates acides solubles, elle s'est faite avec un pH de 7 ou 7,3 sous forme de carbophosphate insoluble (LANGERON), qui a formé un dépôt urinaire pulvérulent. Poudre amorphe qui ne lèse pas les tubes urifères dans ces observations, puisqu'aucune ne mentionne d'albuminurie, mais pouvant être à l'origine d'une lithiase.

On a pensé, avec Mme RANDOIN, que l'hypervitaminose D amenait un syndrome d'hyperparathyroïdie. A dose élevée, la vitamine D excite les parathyroïdes, trouble l'équilibre calcique, avec hypercalcémie et hypercalciurie. Cette théorie est d'ailleurs infirmée par le fait que l'hypervitaminose D a le même effet sur les animaux parathyroïdectomisés. D'où l'hypothèse selon laquelle la vitamine agirait directement sur le squelette, par accentuation extrême de l'effet vitaminique. Cependant, on a également avancé que les doses élevées de vitamine D ne provoquaient pas un dépôt artériel calcique (fait pourtant constaté à l'autopsie de sujets ayant succombé à l'intoxication vitaminique), l'hypercalcémie s'expliquant alors par la mobilisation des réserves calciques extra-osseuses et leur transport sur l'os. Chez les athéromateux âgés, la vitaminothé-

rapie D intensive, au lieu de charger les parois vasculaires de dépôts calciques, les mobiliserait au contraire au profit du système osseux, avec amélioration de la circulation.

L'acidose provoquée par la vitaminothérapie D joue également un rôle important; elle expliquerait l'efficacité du traitement dans les tuberculoses torpides, le lupus tuberculeux. Quant aux accidents d'hypervitaminose, FRUCHART pense que les migrations calciques brutales, sous l'influence de la vitamine D, rendraient compte des thromboses artérielles et surtout rénales, des dépôts calciques retrouvés au niveau de tout le système artériel et des viscères; que, d'autre part, la vitamine D donnée en excès amènerait des troubles acido-basiques sanguins, aboutissant à une néphrite azotémique avec acidose.

Toutes ces hypothèses trouvent leurs confirmations cliniques et anatomo-pathologiques. Elles vont dans tous les cas dicter les déductions pratiques qu'imposent ces accidents et leur explication.

DEDUCTIONS PRATIQUES

On se trouve donc devant le problème suivant : la vitaminothérapie D est efficace dans un certain nombre d'affections, irremplaçable dans d'autres; cependant, des accidents toxiques sont possibles, en particulier sur des terrains fragilisés, précisément les principales indications du traitement.

Pour résoudre ce problème, il faut donc préciser et les doses actives mais non toxiques, et les contre-indications posées par certaines affections fragilisantes.

Enfin, il faut rechercher les méthodes thérapeutiques les plus efficaces devant le syndrome toxique réalisé et savoir dépister celui-ci dès ses premiers signes.

C'est par ce premier point que nous commencerons.

Nous avons décrit les signes d'intolérance précoces qui comportent surtout l'anorexie, par la suite les nausées et les vomissements, l'amaigrissement. Une fois l'intoxication réalisée, la cessation immédiate du traitement a toutes les chances de faire régresser les troubles. Il faut donc savoir poser précocement le diagnostic de ces manifestations toxiques et surtout savoir les distinguer d'une méningite tuberculeuse, d'un tubercule cérébral, d'une lésion abdominale, d'une entérite ou d'une péritonite tuberculeuses, d'une anorexie mentale, d'une néphropathie chronique primitive, d'une infection mal déterminée (DEBRÉ).

La posologie est évidemment délicate à fixer. Cependant, la plupart des auteurs s'accordent actuellement à reconnaître l'inutilité des doses très massives dans le traitement du rachitisme, des primo-infections, des pleurésies. On atteint aux mêmes résultats en espaçant les doses, par exemple tous les quinze jours, qu'en les donnant, comme le mentionnent de nombreuses observations, tous les huit ou même tous les deux jours. Il semble également souhaitable de réglementer la vente des préparations de vitamine D, car, dans les cas mortels, on trouve plusieurs exemples de malades qui se sont soignés eux-mêmes pendant des mois. La surveillance du malade permet seule d'apprécier les effets et les incidents du traitement. Des symptômes légers peuvent apparaître dès la première prise de 15 mg. de vitamine D^2; dans d'autres cas, les doses se sont élevées à 200 mg., donnés en peu de temps.

Comme dans tout accident thérapeutique, il y a ici également les deux facteurs : dose administrée, rythme d'élimination qui permet ou non la saturation. Il est évident que des sujets à rein lésé risquent d'accumuler la vitamine et de présenter des phénomènes d'intoxication. Il est également évident que les organismes carencés en vitamine D vont supporter des doses élevées sans en souffrir, ces mêmes doses risquant d'être dangereuses chez des non carencés. C'est sans doute pourquoi les accidents ne sont pas signalés dans le traitement du rachitisme. La combustion et l'élimination sont également ralenties chez les sujets alités, exposés ainsi aux accidents toxiques.

*
**

Quant au traitement, il repose avant tout sur la suppression de la vitamine en cause et sur une série de mesures symptomatiques dont la principale est la réhydratation. Sont d'ailleurs également nécessaires la

rechloruration et l'alcalinisation. Des explorations fonctionnelles du rein doivent être périodiquement renouvelées. Mentionnons pour mémoire les examens de laboratoire du sang et des urines.

La prophylaxie des accidents, compte tenu d'une posologie prudente : 15 mg. par mois au plus chez l'enfant et en cas d'affections « fragilisantes », repose également sur la correction de l'action acidifiante de la vitamine, en particulier par le régime lacté.

CONCLUSIONS

I. — Le traitement intensif par la vitamine D peut se compliquer d'accidents toxiques de gravité variable et réalisant un syndrome complexe, digestif, rénal, humoral et méningé. L'hypercalcémie et l'hypercalciurie sont de règle, l'azotémie fréquente, associée à une élévation de la tension artérielle.

II. — La connaissance des symptômes d'alarme d'hypervitaminose est indispensable pour que soit suspendue à temps la thérapeutique toxique et que soit évitée une évolution dont la terminaison mortelle est parfois possible. Le diagnostic différentiel se pose en particulier avec la méningite tuberculeuse, l'anorexie mentale, les néphropathies chroniques primitives.

III. — Il n'y a pas de doses régulièrement toxiques et de doses régulièrement bien tolérées. Un facteur individuel intervient qui permet l'apparition de l'hypervitaminose après une seule prise médicamenteuse et la parfaite tolérance de doses massives pendant une période prolongée. Les accidents semblent favorisés par le terrain pleurétique, l'insuffisance rénale antérieure, le repos au lit, l'absence de carence vitaminique D.

IV. — On saura éviter ces accidents, qui risquent de priver l'arsenal thérapeutique d'une arme précieuse, en n'utilisant pas les doses massives, généralement inu-

tiles chez l'enfant et dans le traitement des pleurésies de l'adulte, en cessant la vitaminothérapie dès les premiers signes d'intolérance, en particulier l'anorexie; en luttant contre l'acidose par un régime lacté au cours du traitement; en combattant le syndrome réalisé par la réhydratation, la rechloruration, l'alcalinisation et surtout par la suppression de la vitamine en cause.

V. — On peut conclure de cette étude que les accidents toxiques observés au cours de la vitaminothérapie D sont surtout fonction d'une méconnaissance de la posologie et des contre-indications de cette thérapeutique; en aucun cas ils ne peuvent jeter sur elle le moindre discrédit.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de thèse :
BENARD

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

Bachet (M.). — Les espérances et les inconvénients du traitement de la tuberculose par la vitamine D2 à hautes doses. (*Bull. Méd.*, LX, p. 209-214, 1er juin 1946.)

Bauer (J.), Freyberg (R.). — Intoxication par la vitamine D et calcifications métastatiques. (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 27 avril 1946, p. 1208-1215.)

Besson. — Nouveau cas d'accidents toxiques par vitaminothérapie D2 massive. (*Soc. Méd. Chir. Hôp. Paris*, 10 avril 1947.)

Charpy (J.). — Mécanisme d'action de la vitamine D2 dans le traitement de lupus tuberculeux. (*Acad. Méd.*, 29 juillet 1947.)

Croizat (P.), Courjon (J.). — Néphropathie, accident de l'hypervitaminose D2. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 17 mars 1947.)

Debré (R.). — Néphropathie causée par une dose excessive de vitamine D2. (*Soc. Péd.*, 9 juillet 1946.)

Debré (R.), Thieffry (S.), Brissaud (E.), Trellu (L.). — Les troubles morbides déterminés par la vitamine D2 administrée à doses trop fortes chez l'enfant. (*Presse Méd.*, 16 novembre 1946, p. 769.)

Debré (R.), Brissaud (E.), Grumbach (Mlle). — Particularités cliniques de l'hypervitaminose D2. (*Soc. Péd.*, 15 avril 1947.)

— Lésions anatomiques découvertes à l'autopsie d'un nourrisson après absorption de doses massives de vitamine D2. (*Soc. Méd.*, 15 avril 1947.)

Fanielle (G.). — Recherches sur les doses toxiques de la vitamine D. Vitaminothérapie massive. (*Scalpel*, 30 décembre 1945, XCVIII, p. 203-210.)

Fruchart (G.). — Intoxication par la vitamine D2 chez quatre pleurétiques. (*Ann. Biol. Clin.*, n° 1, février 1947, p. 23-27.)

Giraud (G.), Balmes (A.). — L'hypervitaminose D2 de l'adulte. (A propos de trois observations). (*Soc. Sc. Méd. Montpellier*, 7 mars 1947.)

Gounelle (H.), Bachet (M.), Sassier (R.). — Différence d'action de la vitamine D2 à hautes doses sur la calcémie sérique selon la voie de pénétration, digestive ou intra-musculaire. (*Soc. Biol.*, 9 novembre 1946.)

Houet (R.). — Le danger de la vitaminothérapie à doses excessives : l'hypervitaminose D (à propos de deux cas). (*Scalpel*, XCVIII, p. 210-214, 1945.)

Humbert. — Hypervitaminose D chez un nouveau-né. (*Schweiz. Röntgen.*, 2 juin 1946.)

Langeron (L.), Paget (M.), Gaudefroy. — Contribution à l'étude de l'hypervitaminose D chez l'homme. (*Ann. Biol. Clin.*, n° 1, février 1947, p. 28-30.)

Thieffry (S.), Brissaud (H.). — Fréquence et gravité des accidents d'hypervitaminose D chez l'enfant. (*Soc. Péd.*, 9 juillet 1946.)

Trellu (L.). — Les accidents d'hypervitaminose D2. (*Thèse de Paris*, 1947.)

X... — Le danger des doses excessives de vitamine D. (*Presse Médicale*, 13 avril 1946, p. 242.)

Imprimerie
R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
PARIS (XIVe)